

Physiopathologie de l'inflammation

Pierre Miossec

Unité d'immunologie clinique
Service de rhumatologie
Hôpital Édouard Herriot
69437 Lyon Cedex 03
miossec@univ-lyon1.fr

La réaction inflammatoire représente l'ensemble des moyens mis en œuvre lors d'une agression et contribuant au maintien de l'intégrité et la survie de l'organisme. Elle agit d'abord comme un moyen d'alerte des centres de surveillance mais aussi comme un moyen de lutte contre l'agression. Cette réponse très largement non spécifique fait intervenir les interactions entre des cellules et des facteurs solubles. La spécificité de la réponse rend compte de la localisation anatomique de la maladie. Parmi les facteurs solubles, les cytokines pro-inflammatoires *tumour necrosis factor α* et interleukine-1 ont un rôle dominant qui justifie leur contrôle thérapeutique par des inhibiteurs spécifiques. Les résultats cliniques favorables ont confirmé leur importance. Cependant, les effets secondaires observés avec ces inhibiteurs, en particulier certaines infections, ont confirmé le rôle protecteur des cytokines dans la survie aux agressions.

La réaction inflammatoire est l'ensemble des moyens mis en œuvre lors d'une modification de l'organisme, en général une agression, nécessaires au maintien de son intégrité. Elle agit d'abord comme un moyen d'alerte des centres de surveillance mais aussi comme un moyen de lutte contre l'agression.

L'interprétation de la réponse inflammatoire est particulièrement biaisée. Souvent, seuls les aspects apparemment défavorables sont pris en considération, avec l'idée de bloquer la réaction inflammatoire locale et générale. Pourtant, les évolutions graves au cours des maladies multisystémiques, par exemple un choc infectieux au cours d'une vascularite déjà traitée, sont souvent la conséquence d'une réaction inflammatoire qui n'a pu s'exprimer, car inhibée par les corticoïdes, les immunosuppresseurs, la dénutrition. L'utilisation des inhibiteurs de cytokines a bien montré la coexistence des composantes délétères et bénéfiques de l'inflammation.

NOTIONS GÉNÉRALES

La réaction inflammatoire implique la mise en œuvre de différentes fonctions dans un ordre très précis et l'interaction entre des cellules et des facteurs solubles. La maladie résulte d'une réponse insuffisante, trop tardive ou persistante évoluant alors de manière chronique. L'ordre d'apparition des cellules dépend de l'agent inducteur, de la localisation de l'agression, mais aussi des capacités migratoires des cellules. Déjà, *in vitro*, les polynucléaires migrent plus vite que les monocytes qui eux-mêmes distancent les lymphocytes. Cet ordre de migration est associé à la notion de spécificité pour l'agent inducteur, allant de l'absence de spécificité pour les polynucléaires

jusqu'à une spécificité très exclusive pour les lymphocytes spécifiques de fragments peptidiques issus de la dégradation de l'agent inducteur. Ces 2 extrêmes se retrouvent dans les notions de réaction innée ou acquise. Les facteurs solubles, directement responsables des manifestations cliniques, regroupent le complément, les cytokines, les dérivés de l'acide arachidonique, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, qui sont tous des facteurs non spécifiques, et les anticorps qui sont eux spécifiques de l'agent inducteur. Nous insisterons sur les cytokines pour justifier leur ciblage thérapeutique.

Formes cinétiques

Dans sa forme localisée, comme la réaction locale à un corps étranger, la formation d'un abcès vise à isoler la réaction puis à éliminer le corps étranger par ouverture à l'extérieur. Si l'élimination ne se réalise pas, l'isolement du corps étranger se fait par une fibrose qui réduit les échanges. Dans sa forme générale, c'est le choc septique, qui peut survenir d'emblée ou faire suite à l'extension d'une réaction locale.

Les formes cliniques de la pneumonie lobaire classique, par exemple, regroupent toutes ces formes. Dans la forme aiguë, le caractère brutal du début et l'intensité des signes permettent la reconnaissance rapide du tableau chez un sujet aux défenses intactes. L'antibiothérapie précoce et adaptée permet une récupération complète sans séquelles. Si le délai augmente, l'évolution prolongée peut donner, malgré une évolution favorable, une cicatrice fibreuse. Si les défenses de l'individu sont altérées, l'extension peut se faire vers une forme généralisée avec à l'extrême le tableau de choc infectieux, qui engage le pronostic vital.

Inflammation et anti-inflammatoires

Réponse cellulaire innée

La réaction à une agression doit être rapide mais cette rapidité expose au caractère mal adapté car non spécifique de la réponse. La réponse innée correspond à ces moyens immédiatement disponibles. Le recrutement des polynucléaires neutrophiles est la 1^{re} étape pour éliminer un agent pathogène. Mais une accumulation excessive de ces polynucléaires rend compte de la physiopathologie de maladies inflammatoires chroniques comme les vascularites. La migration des polynucléaires est conditionnée par une augmentation de leur production médullaire et de leur sortie du sang vers le site inflammatoire. Ces étapes sont sous le contrôle de facteurs de croissance hématopoïétiques induits par les cytokines de l'inflammation, particulièrement le *tumour necrosis factor α* (TNF α). La sortie des vaisseaux se fait en plusieurs étapes où interviennent les molécules d'adhésion intégrines et sélécines, et les chimio-kines, cytokines spécialisées dans la migration. La destruction de la cible est conditionnée par l'activation cellulaire avec phagocytose et libération de radicaux oxygénés et d'enzymes.

Réponse cellulaire acquise

La réponse acquise est certes préférable car adaptée à l'agent inducteur, mais ses délais de mise en oeuvre exposent au risque d'inefficacité. Une grande propriété de la réponse acquise est sa capacité de stocker l'information sous forme de mémoire. Cette fonction rend ensuite la réponse plus rapidement efficace et protectrice, mais uniquement si l'agent inducteur est identique ou très voisin.

La réponse spécifique d'un antigène est sous le contrôle de 3 systèmes de reconnaissance :

1. les molécules de classe I et de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), portées par les cellules présentatrices d'antigène, présentent le peptide issu de la dégradation antigénique aux structures de reconnaissance spécifiques de ce peptide et situées à la surface des lymphocytes T et B spécifiques ;
2. les récepteurs des lymphocytes B (BCR) ou immunoglobulines de

surface interagissent par leurs sites de liaison ou sites anticorps avec l'épitope d'un antigène ;

3. les récepteurs des lymphocytes T (TCR) interagissent avec les peptides associés à des molécules du CMH du soi ; les lymphocytes CD 4⁺ interagissent avec des molécules de classe II du CMH alors que les récepteurs des lymphocytes CD 8⁺ le font avec des molécules de classe I du CMH.

Cette réaction spécifique T et B est conditionnée par des interactions cellulaires contrôlées par des molécules complémentaires. Il s'agit particulièrement des couples CD40-CD40 ligand, et CD80-CD86 et CD28-CTLA-4 situés respectivement sur la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T. Le rôle de ces ponts se clarifie par la démonstration de l'effet thérapeutique de leur interruption.¹

La réponse immunitaire initiale, minime en quantité mais spécifique de l'antigène, s'associe secondairement à une amplification importante liée à l'action de mécanismes non spécifiques de l'antigène avec recrutement d'autres lymphocytes et sécrétion de cytokines régulatrices.

Cytokines pro-inflammatoires

Les cytokines impliquées dans l'inflammation sont multiples. Nous insisterons sur le TNF α et l'IL-1 (interleukine-1) qu'il est déjà possible d'inhiber dans plusieurs maladies humaines.

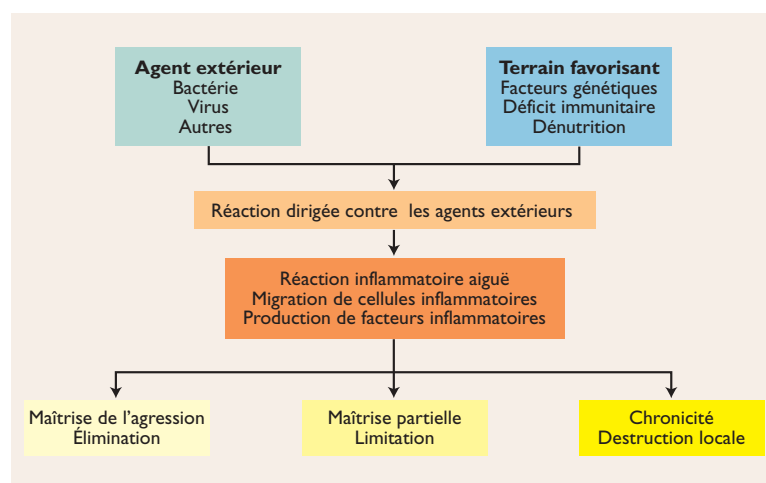
Ainsi, de nombreuses fonctions seulement évoquées dans des systèmes expérimentaux in vitro et chez l'animal ont été clarifiées dans ces conditions pathologiques. Il est probable que de nouvelles thérapeutiques ciblant l'IL-15, l'IL-17, l'IL-18 seront bientôt disponibles.

Actions multisystémiques

Les effets multisystémiques du TNF α et de l'IL-1 expliquent le tableau clinique commun aux maladies inflammatoires chroniques (fig. 1) : fièvre et asthénie par effet hypothalamique, hyperleucocytose et hyperplaquettose par effet médullaire, syndrome inflammatoire biologique par effet hépatique, amaigrissement et raideur par effet musculaire.

Le foie a un rôle majeur dans la réaction inflammatoire. La synthèse des protéines de l'inflammation implique un couplage entre protéolyse musculaire et leur synthèse hépatique. Les 2 effets sont sous le contrôle des mêmes cytokines IL-1, TNF α , IL-6. La protéine C-réactive (CRP) est utilisée comme marqueur de l'intensité de l'inflammation avec le but thérapeutique de diminuer son taux. En fait, ce taux traduit une réponse endogène liée à l'activité anti-inflammatoire de la CRP. La SAA est une autre protéine de l'inflammation dont la conséquence des dépôts sera abordée dans le chapitre sur les amyloses.

Le foie synthétise aussi les facteurs du complément qui amplifient la réponse



1 Étapes de la réaction inflammatoire locale.

PHYSIOPATHOLOGIE

initiale par la libération de facteurs chimiotactiques comme C5a, C4a et C3a et opsonisants comme C3b.

La réalité du contrôle de ces éléments par le $\text{TNF}\alpha$ et de l'IL-1 a été confirmée par l'utilisation des inhibiteurs thérapeutiques. L'amélioration de la fatigue, de la raideur et du syndrome inflammatoire est particulièrement rapide.

Le $\text{TNF}\alpha$ et l'IL-1 ont un rôle important dans la résistance aux agressions en général. Cela a été indiqué par l'absence de protection voire un effet délétère lors de l'utilisation de leurs inhibiteurs dans le traitement du choc infectieux.²

Les effets négatifs sur le système immunitaire se caractérisent par une sensibilité accrue aux infections chroniques qui ont en commun la situation intracellulaire de l'agent pathogène. La fréquence accrue de cas de tuberculose, parfois graves, résulte de l'induction d'un déficit de l'immunité cellulaire. Nous analyserons plus loin la contribution de l'inhibition de l'action du $\text{TNF}\alpha$ sur certains lymphocytes T dans ces effets secondaires.

Actions locales

Le $\text{TNF}\alpha$ et l'IL-1 ont des effets locaux qui contribuent à l'initiation et à la chronicité du processus inflammatoire, responsables à terme de la destruction de la matrice (fig. 2). La formation de la réaction inflammatoire dépend d'une étape de néovascularisation critique pour la migration des cellules. Le $\text{TNF}\alpha$ et l'IL-1 induisent à la surface de l'endothélium l'expression de molécules d'adhésion complémentaires de celles des cellules susceptibles de migrer. Ces interactions favorisent la migration extravasculaire de cellules déjà prédestinées à migrer vers un site inflammatoire particulier. Des biopsies synoviales obtenues après traitement par les inhibiteurs du $\text{TNF}\alpha$ ont indiqué la réalité de cet effet avec une réduction de l'infiltrat cellulaire, de l'expression des molécules d'adhésion et du nombre des vaisseaux (fig. 3).³ Au sein de l'infiltrat inflammatoire, l'interaction entre les cellules ayant migré du sang et les cellules résidentes mésenchymateuses favorise la prolifération des cellules mésenchymateuses et leur sécrétion de cytokines

$\text{TNF}\alpha + \text{IL-1}$				
Cibles	Cerveau	Foie	Moelle osseuse	Muscles
Molécules intermédiaires	– PGE2	– IL 6	– Facteurs de croissance	– PGE2
Conséquences cliniques	– Fièvre – Asthénie	– Syndrome inflammatoire – VS, CRP	– Hyperleucocytose – Hyperplaquettose	– Amyotrophie – Raideur

2 Rôle du $\text{TNF}\alpha$ et de l'IL-1 dans les manifestations multisystémiques de l'inflammation aiguë. En haut sont indiquées les cibles, au milieu, les molécules intermédiaires, et, en bas, les conséquences cliniques. $\text{TNF}\alpha$: tumour necrosis factor α ; IL : interleukine ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : protéine C-réactive ; PGE2 : prostaglandines E2.

et d'enzymes, responsables de la destruction de la matrice extracellulaire. Les cytokines membranaires jouent ici un rôle critique.⁴

De plus, et peut-être surtout, il existe une dépression majeure des capacités à reconstruire. Cette stimulation intrasynoviale rend compte de l'agressivité de cette prolifération pseudotumorale, avec des modifications moléculaires elles-mêmes facteurs de résistance au contrôle.⁵ L'inhibition du $\text{TNF}\alpha$ et de l'IL-1 entraîne une réduction profonde de la destruction de la matrice qui se traduit par la stabilisation des lésions articulaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde et la fermeture des fistules au cours de la maladie de Crohn. À cette hyperproduction de cytokines destructrices s'associe un défaut d'expression des mécanismes régulateurs potentiellement anti-inflammatoires.

Cette régulation naturelle est à la fois spécifique d'une cytokine, et aussi plus globale, touchant l'ensemble des cytokines pro-inflammatoires.

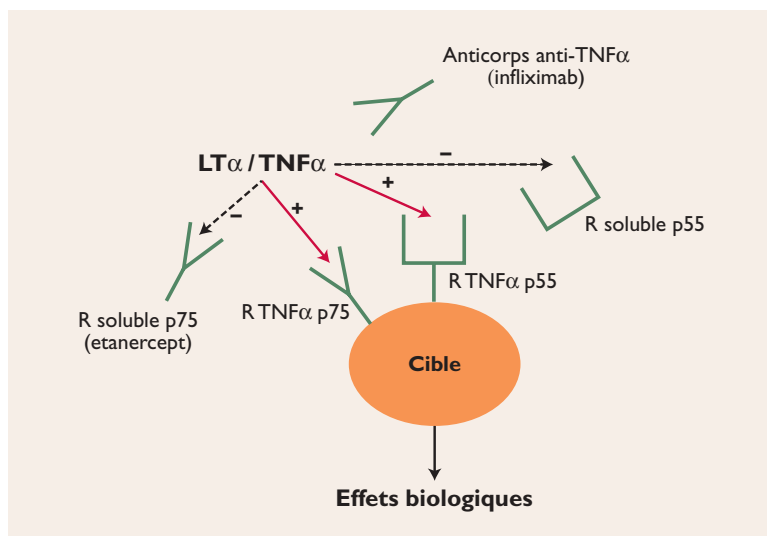
Inhibiteurs naturels de l'action de l'IL-1 et du $\text{TNF}\alpha$

Ces cytokines sont contrôlées de manière spécifique par des inhibiteurs naturels : récepteurs solubles, IL-1Ra (antagoniste du récepteur de l'IL-1), auto-anticorps naturels anti-IL-1 α . Ces facteurs naturels sont à l'origine des approches thérapeutiques actuelles. Pratiquement tous les récepteurs de cytokines sont retrouvés sous forme soluble dans les liquides biologiques à des concentrations beaucoup plus élevées que celles des cytokines correspondantes. Pour le $\text{TNF}\alpha$, on retrouve les 2 types de récepteurs p55 et p75 sous forme soluble (fig. 4). L'éta-

$\text{TNF}\alpha + \text{IL-1}$				
Cibles	Alvéole	Migration	Poumon	Vaisseaux
Molécules intermédiaires	– Cytokines – Facteurs de croissance	– Chimiokines	– Protéases	– Intégrines – Adhésines
Conséquences histologiques	– Activation cellulaire – Sécrétions	– Alvéolite – Interactions cellulaires	– Dégénération de la matrice	– Néovascularisation

3 Rôle du $\text{TNF}\alpha$ et de l'IL-1 dans les manifestations locales de l'inflammation aiguë dans l'exemple de la pneumonie infectieuse. En haut sont indiquées les cibles, au milieu, les molécules intermédiaires, et en bas, les conséquences histologiques.

Inflammation et anti-inflammatoires



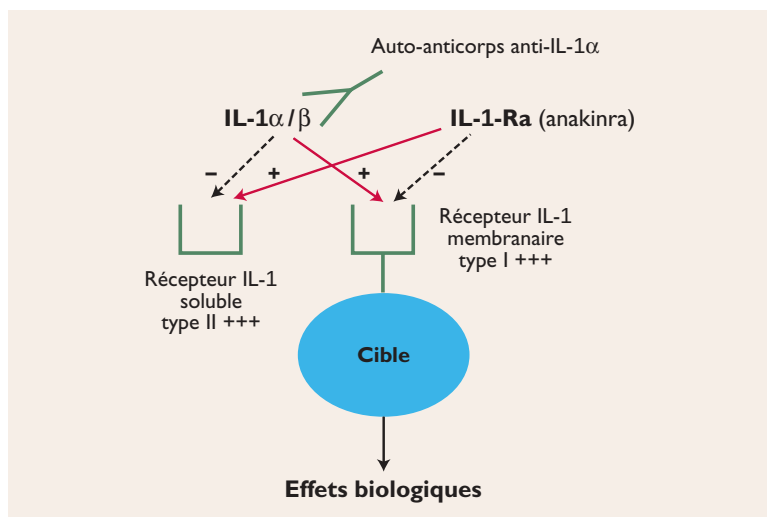
4 Régulation naturelle et thérapeutique de l'action du TNFα. Les effets activateurs sont représentés en continu, les effets inhibiteurs en pointillé. Les inhibiteurs thérapeutiques les plus utilisés sont indiqués. TNFα : tumeur necrosis factor α ; LT : lymphotoxine ; R : récepteur.

cept est une chimère formée de 2 molécules p75 couplées à une partie Fc d'IgG1 humaine.

Le récepteur de type II de l'IL-1, qui ne transmet pas de signal lorsqu'il est membranaire, est essentiellement libéré sous forme soluble.⁶ Son rôle physiologique est de réguler l'action de l'IL-1 ayant ainsi un effet anti-inflammatoire

(fig. 5). De fait les taux circulants de récepteurs solubles de type II et non I sont corrélés négativement avec le degré de gravité de la dégradation articulaire.⁷

L'IL-1Ra bloque la fixation de l'IL-1 sur son récepteur. Sa production est induite par l'inflammation et rentre ainsi dans le cadre des protéines de l'in-



5 Régulation naturelle et thérapeutique de l'action de l'IL-1. Les effets activateurs sont représentés en continu, les effets inhibiteurs en pointillé. Les inhibiteurs thérapeutiques les plus utilisés sont indiqués. Ra : antagoniste du récepteur.

flammation comme la CRP.⁸ Il y a une corrélation positive entre le degré d'inflammation et le taux circulant d'IL-1Ra. La production d'IL-1Ra débute après celle de l'IL-1. Le décalage cinétique dans cette inhibition est lié au mécanisme d'action d'un antagoniste compétitif. Comme l'occupation de 1 % des récepteurs de l'IL-1 suffit pour obtenir un effet optimal, il faut des quantités importantes d'IL-1Ra pour bloquer les effets de l'IL-1.

Des souris dont le gène de IL-1Ra a été invalidé ont une forme plus grave d'arthrite induite par le collagène. De façon surprenante, certaines souches de ces souris développent une vascularite des gros vaisseaux rapidement mortelle, indiquant la possible contribution de l'IL-1 dans la physiopathologie des vascularites.⁹

Des auto-anticorps anti-cytokines naturels essentiellement dirigés contre l'IL-1α et non β, sont présents dans le sérum de sujets normaux.¹⁰ Les malades avec auto-anticorps anti-IL-1α semblent avoir une forme bénigne, peu destructrice, de rhumatisme inflammatoire.¹¹ Ces anticorps pourraient contribuer au contrôle des poussées de la maladie.

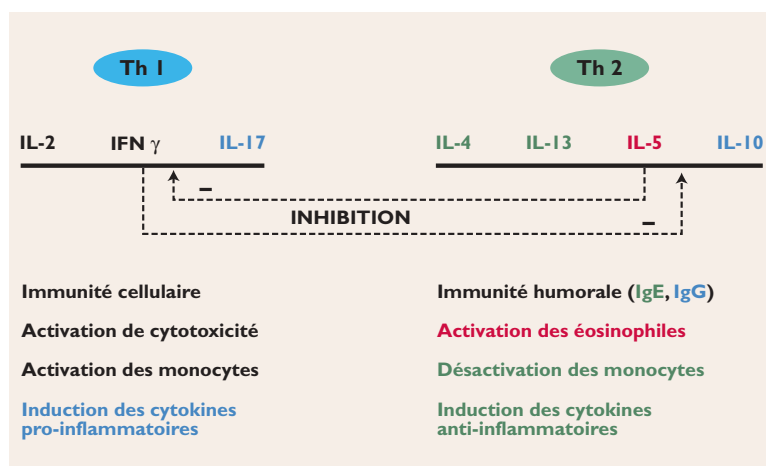
Cytokines régulatrices des lymphocytes T

En plus de leur classification selon la structure de leur récepteur T et leur spécificité antigénique, les lymphocytes T ont été classés selon leur profil de cytokines. Les travaux chez la souris¹² puis chez l'homme¹³ ont permis de définir une telle dichotomie entre les lymphocytes T CD 4 dits *helper*. Ces notions ont été ensuite étendues à d'autres sous-populations et appliquées à des situations pathologiques spontanées ou induites chez l'animal puis chez l'homme.¹⁴

Les cytokines de type 1 (Th1) sont l'IL-2, l'interféron (IFN) γ, l'IL-17¹⁵ (fig. 6). Elles stimulent l'immunité à médiation cellulaire, l'hypersensibilité retardée, l'activation des monocytes favorisant la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et le TNFα par les monocytes.

Les cytokines de type 2 (Th2) sont l'IL-4, l'IL-13, l'IL-5, l'IL-10. Elles stimulent l'immunité à médiation humorale, la production d'anticorps (IL-4 et IL-13 pour les IgE, IL-10 pour les IgG),

PHYSIOPATHOLOGIE



6 Action des cytokines régulatrices du lymphocyte T. Th 1: cytokine de type 1; Th 2: cytokine de type 2; Ig: immunoglobuline; IL: interleukine; IFN: interféron.

activent les éosinophiles par l'IL-5, inactivent les monocytes et inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires par l'IL-4, IL-13 et IL-10. Inversement, elles stimulent la sécrétion d'IL-1Ra et de récepteurs solubles, renforçant ainsi leur effet anti-inflammatoire. Le contact avec un lymphocyte Th1 favorise la sécrétion d'IL-1 alors que le contact avec un lymphocyte Th2 favorise la sécrétion d'IL-1Ra.¹⁶

Chez l'animal, l'administration d'IL-4 réduit la gravité de l'arthrite au collagène de type II et celle induite par les parois de streptocoque, de la thyroïdite, du diabète, de l'encéphalomyélite expérimentale.¹⁷ Inversement, les souris avec délétion induite du gène de l'IL-10 développent une maladie inflammatoire de l'intestin.

Un caractère important des cellules Th1 et Th2 est la capacité d'une sous-population de réguler les activités de l'autre. Les profils de cytokines ne sont fixés ni sur un plan quantitatif, ni sur un plan qualitatif. L'IL-4 et l'IL-10 sont de puissants inhibiteurs de la production d'IFN γ . Inversement, l'IFN γ inhibe la production d'IL-10. Ainsi l'IFN γ agit comme un facteur d'activation des monocytes, non seulement en augmentant la libération de radicaux oxygénés, leur activité tumoricide, leur sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6, leur expression d'antigène CMH de

classe II et leur capacité de présentation antigénique, mais aussi en bloquant la production d'IL-10 qui diminue ces fonctions au niveau des monocytes.

APPLICATIONS AUX MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

Maladies inflammatoires chroniques et destruction de la matrice extracellulaire

L'inflammation chronique stimule les activités enzymatiques responsables de la destruction de la matrice et inhibe sa synthèse. Les conséquences cliniques qui caractérisent chaque maladie sont conditionnées par la localisation anatomique: fistules pour la maladie de Crohn, déficit neurologique pour la sclérose en plaques, destruction ostéo-articulaire pour la polyarthrite rhumatoïde. Les lésions évoquent une réaction d'hypersensibilité retardée du type Th1. À côté des cytokines pro-inflammatoires, les monocytes produisent des quantités importantes d'IL-10 avec un effet anti-inflammatoire qui reste insuffisant. Le défaut de production d'IL-4 renforce ce déséquilibre. Cette situation est aussi observée au cours de maladies infectieuses dues aux mycobactéries (tuberculose, lèpre). La survenue de tuberculoses graves apparaît résulter de l'inhibition de l'action stimulatrice du TNF α sur les lymphocytes Th1.¹⁸ Cette inhibition entraîne

un déficit de l'immunité cellulaire favorable aux infections opportunistes en général.

Maladies inflammatoires chroniques et excès de la matrice extracellulaire

À l'inverse, la sclérodermie et les fibroses pulmonaires résultent d'un défaut de contrôle de la synthèse de matrice excessive avec une dégradation insuffisante. Au cours de la sclérodermie, les lymphocytes T au profil Th2 ont été mis en évidence dans le lavage bronchoalvéolaire, avec hyperproduction d'IL-4 et de *transforming growth factor* β . Cela peut rendre compte de la différenciation des fibroblastes et de l'hyperproduction secondaire de matrice extracellulaire par son effet stimulant sur la synthèse de collagène, associé à son effet inhibiteur sur la synthèse de collagénase. Certains de ces effets sont bloqués en présence d'IFN γ , capable de réduire la fibrose pulmonaire et cutanée par un effet direct de l'IFN γ sur la prolifération fibroblastique et aussi par un effet indirect, peut-être en s'opposant à l'hyperproduction d'IL-4 et à son effet sur la synthèse de collagène.¹⁹

Maladies avec auto-anticorps

Au cours du lupus, l'hyperproduction d'IL-10 par les monocytes et les lymphocytes B contribue à la production d'auto-anticorps et à la physiopathologie de la maladie.²⁰ Elle est associée à un déficit de production du TNF α dont l'origine est au moins en partie génétique. L'hyperproduction d'IL-10 est liée à l'absence d'élévation de l'IL-6 circulante associée à l'absence d'élévation de la CRP.

Chez la souris lupique NZB/W, l'administration d'IL-10 augmente la gravité des manifestations, maîtrisées par l'administration prolongée d'anticorps anti-IL 10. À l'inverse, l'administration de TNF α réduit la gravité.²¹

L'administration prolongée d'anti-TNF α au cours de la polyarthrite rhumatoïde s'est accompagnée de l'apparition d'anticorps antinucléaires et même de lupus chez certains malades.²² Inversement, l'administration d'anticorps anti-IL-10 a donné un résultat favorable au cours du lupus humain.²³ Dans cette situation, l'hyperproduction

Inflammation et anti-inflammatoires

supplémentaire d'IL-10 observée au cours de la grossesse ou induite par l'exposition solaire peut contribuer à favoriser les poussées de la maladie lupique observées dans ces situations.

CONCLUSION

La réaction inflammatoire a un rôle majeur dans la réponse aux agressions.

Une partie de cette réponse est génétiquement déterminée (v. encadré). Une meilleure compréhension des mécanismes a permis la mise en évidence de cibles thérapeutiques. Dès aujourd'hui, les effets de certaines cytokines sont contrôlables. De nouveaux inhibiteurs des voies de l'acide arachidonique ont permis une régression de l'incidence

d'effets secondaires graves. D'autres approches touchant aux contrôles des voies de transduction sont en cours de développement. Dans toutes ces situations, l'application clinique met en évidence un rapport de l'efficacité aux effets secondaires qui traduit l'importance des ces mécanismes inflammatoires dans la défense et la survie. ■

Génétique et inflammation

Les maladies inflammatoires présentent une grande hétérogénéité qui touche l'expression des signes cliniques et biologiques, le pronostic et la réponse aux traitements. Les études familiales montrent des associations qui suggèrent l'existence d'un composant génétique. Il est simple d'opposer les mutations et les polymorphismes. Une mutation d'un gène peut s'accompagner d'une modification majeure de la protéine : absence ou modification d'activité. Dans ces conditions, la présence d'une protéine anormale ou son absence donne une maladie dont le mécanisme moléculaire est parfois ainsi déterminé. Les polymorphismes des gènes représentent des variants moléculaires d'une même protéine. Au cours de l'inflammation, les polymorphismes des gènes des protéines impliquées positivement ou négativement vont donner des variations dans l'expression phénotypique (gravité) des maladies.

Mutations et fièvres héréditaires périodiques

Plusieurs découvertes récentes ont permis une clarification de maladies inflammatoires toutes caractérisées par de la fièvre. Plusieurs formes peuvent se compliquer d'amylose AA, caractéristique des maladies inflammatoires chroniques. La fièvre méditerranéenne

familiale ou maladie périodique est autosomique récessive et la plus commune. Son gène *MEFV* code la marénostrine ou pyrine.

La fièvre hibernienne familiale ou *TNFRSF1* (tumor necrosis factor receptor superfamily member 1) associated periodic syndrome (TRAPS) est liée à une mutation du gène *TNFRSF1A* codant le récepteur de type I du $TNF\alpha$. Dans cette situation qui peut se compliquer d'amylose, il existe un défaut de régulation de l'action du $TNF\alpha$ par le récepteur soluble p55 lors des attaques. Cela a justifié l'utilisation thérapeutique de l'éta-nercept, dans ce contexte. Le syndrome avec hyper IgD est associé à une anomalie du gène de la mévalonate kinase, enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol.

Pour chaque maladie, de nombreuses mutations traduisant un niveau supplémentaire d'hétérogénéité ont été identifiées.

Polymorphisme des gènes HLA

Le système HLA comprend de nombreux locus qui sont souvent extrêmement polymorphes. Plusieurs associations HLA ont été décrites : pour les antigènes de classe I, B27 et spondylarthrite ankylosante, B5 et maladie de Behçet ; pour les antigènes de classe II, DR3 et lupus, sous-types de DR4

0401 et 0404 et de DR1 0101 et polyarthrite rhumatoïde. Cependant, ces associations sont souvent très partielles et plus liées à la gravité de la maladie.

Polymorphisme des gènes des protéines de l'inflammation

Les gènes des protéines sont l'objet de multiples polymorphismes au sein de l'espèce. En règle générale, les polymorphismes touchant un nucléotide ou *single nucleotide polymorphisms* (SNP) forment un système bi-allélique avec un allèle très commun, l'autre plus ou moins rare. On définit ainsi des homozygotes et des hétérozygotes. La nomenclature prend en compte la prévalence de l'allèle rare.

Les polymorphismes du gène de la protéine SAA ont été étudiés en relation avec l'amylose de type AA, qui est l'une des complications les plus graves des maladies inflammatoires chroniques, essentiellement aujourd'hui de la polyarthrite rhumatoïde. La région du gène de la SAA humaine contient 4 gènes SAA1-4. La présence de 2 SNPs dans l'exon 3 du gène SAA1 définit 3 haplotypes correspondant aux allèles SAA1 α , SAA1 β et SAA1 γ . Dans la population japonaise de sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'allèle SAA1 γ est associé avec la survenue d'une amylose alors que le lien se faisait

avec SAA1 α dans une population anglaise d'arthrites juvéniles.

Plusieurs polymorphismes des gènes de cytokines ont été décrits avec un lien positif et négatif avec le degré de gravité. Ces polymorphismes selon leur localisation sur le gène ou son promoteur sont susceptibles de modifier la quantité de cytokine produite ou sa structure. Ainsi, un phénotype de faible producteur de $TNF\alpha$ a été associé au groupe HLA-DR3 et au lupus. Un polymorphisme du gène de l'IL-4 est associé à des formes moins graves de polyarthrite rhumatoïde avec une dégradation réduite.

Inversement, plusieurs niveaux de polymorphisme ont été mis en évidence pour les gènes de l'IL-1 α et de l'IL-1 β , associés à des formes plus graves. Une association positive avec la gravité a été mise en évidence entre l'allèle rare d'un polymorphisme du gène de l'IL-1 α en position -889 du promoteur et de l'IL-1 β en position +3 954. La contribution de cette dernière association est indépendante de celle du HLA DR4/DR1.

Ces résultats sont le reflet de l'hétérogénéité génétique qui se traduit par une hétérogénéité clinique et pronostique. Outre la définition de l'hétérogénéité des maladies, ces polymorphismes visent aujourd'hui à définir précocement la réponse aux traitements et leur tolérance. ■

PHYSIOPATHOLOGIE

SUMMARY

Pathophysiology of inflammation

Pierre Miossec

The inflammatory reaction represents all the means associated with any aggression, and needed to maintain body integrity and survival. It acts first as a way to stimulate body surveillance and then as all the means to control any aggression. Such response largely non-specific of a specific cause, results from interactions between cells and soluble factors. The specificity of such response accounts for the anatomic localization of the disease. Among the many soluble factors, the proinflammatory cytokines tumour necrosis factor α and Interleukin-1 play a critical role, which has led to their therapeutic control with specific inhibitors. Positive clinical results have confirmed their biologic importance. However some side effects associated with the use of such inhibitors namely infections, have demonstrated the protective role of cytokines in stress survival.

Rev Prat 2003; 53: 482-8

RÉFÉRENCES

1. Najafian N, Sayegh MH. CTLA4-Ig: a novel immunosuppressive agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 2147-57.
2. Kirschenbaum L, Astiz M, Rackow EC. Antibodies to TNF- α : too little, too late? *Crit Care Med* 1998; 26: 1625-6.
3. Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC *et al*. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1077-81.
4. Burger D, Rezzonico R, Li JM *et al*. Imbalance between interstitial collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in synovocytes and fibroblasts upon direct contact with stimulated T lymphocytes: involvement of membrane-associated cytokines. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1748-59.
5. Firestein GS, Echeverri F, Yeo M, Zvaifler NJ, Green DR. Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10895-900.
6. Sims JE, Gayle MA, Slack JL *et al*. Interleukin-1 signaling occurs exclusively via the type I receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6155-9.
7. Jovenne P, Vannier E, Dinarello CA, Miossec P. Elevated levels of soluble interleukin-1 receptor type II and interleukin-1 receptor antagonist in patients with chronic arthritis: correlations with markers of inflammation and joint destruction. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1083-9.
8. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. *J Clin Invest* 1997; 99: 2930-40.
9. Nicklin MJ, Hughes DE, Barton JL, Ure JM, Duff GW. Arterial inflammation in mice lacking the interleukin 1 receptor antagonist gene. *J Exp Med* 2000; 191: 303-12.
10. Bendtzen K, Hansen MB, Ross C, Svensson M. High-avidity autoantibodies to cytokines. *Immunol Today* 1998; 19: 209-11.
11. Jovenne P, Fossiez F, Banchereau J, Miossec P. High levels of neutralizing autoantibodies against IL-1 α are associated with a better prognosis in chronic polyarthritis: a follow-up study. *Scand J Immunol* 1997; 46: 413-8.
12. Mosmann TR, Coffman RL. T_H1 and T_H2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.
13. Romagnani S. Human T_H1 and T_H2 subsets: doubt no more. *Immunol Today* 1991; 12: 256-7.
14. Miossec P, van den Berg W. T_H1/T_H2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2105-15.
15. Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory T_H1/T_H0 cells but not by T_H2 cells. *J Immunol* 1999; 162: 1246-51.
16. Chizzolini C, Chicheportiche R, Burger D, Dayer JM. Human T_H1 cells preferentially induce interleukin (IL)-1 β while T_H2 cells induce IL-1 receptor antagonist production upon cell/cell contact with monocytes. *Eur J Immunol* 1997; 27: 171-7.
17. Lubberts E, Joosten LA, Chabaud M *et al*. IL-4 gene therapy for collagen arthritis suppresses synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion. *J Clin Invest* 2000; 105: 1697-710.
18. Keane J, Gershon S, Wise RP *et al*. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
19. King TE, Jr. Interferon gamma-1b for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 974-5.
20. Llorente L, Zou W, Levy Y *et al*. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1995; 181: 839-44.
21. Ishida H, Muchamuel T, Sakaguchi S, Andrade S, Menon S, Howard M. Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/W F1 mice. *J Exp Med* 1994; 179: 305-10.
22. Shikoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002; 359: 579-80.
23. Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Padilla C *et al*. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1790-800.

Abonnez-vous ou réabonnez-vous en ligne* à La Revue du Praticien

sur son site Internet www.33docpro.com

* Paiement par carte bancaire « secteur bancaire sécurisé »

